UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I
U. E. R. FACULTE DE MEDECINE GRANGE-BLANCHE

ANNEE 1981 N° 399

TRAITEMENT DU SYNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON A FORME MÉTASTATIQUE

Trois observations

THESE

présentée à
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I
et soutenue publiquement le 12 Octobre 1981
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE
par

Jean-Louis FAURE
né le 22 Décembre 1953
à LYON (6e)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544715_0035

Association Amicale des Etudiants en Pharmacie de Lyon
8, avenue Rockefeller - 69008 LYON - Tél. (7) 874-40.37

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I
U. E. R. FACULTE DE MEDECINE GRANGE-BLANCHE

ANNEE 1981 N°

TRAITEMENT DU SYNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON A FORME MÉTASTATIQUE

Trois observations

THESE

présentée à
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I
et soutenue publiquement le 12 Octobre 1981
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE
par

Jean-Louis FAURE
né le 22 Décembre 1953
à LYON (6e)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

Président:Pr. L. DAVID
Vice-président:Pr. R. MORNEX
Deuxième vice-président:M. M. DUGNAT

Secrétaire général:M. F. MARIANI

UNITES D'ENSEIGNEMENT et DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE Grange-Blanche:Directeur M. le Pr P. ZECH
Alexis Carrel:Directeur M. le Pr R. MORNEX
Lyon-Sud:Directeur M. le Pr J. NORMAND
Lyon-Nord:Directeur M. le Dr Y. MINAIRE (M.C.A.)

BIOLOGIE HUMAINE:Directeur M. le Pr J.P. REVILLARD

TECHNIQUE DE READAPTATION:Directeur M. le Pr A. MORGON

SCIENCES PHARMACEUTIQUES:Directeur M. le Pr C.A. BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES:Directeur M. le J. PARRET

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE:Directeur M. A. MILON

MATHEMATIQUES:Directeur M. le Pr PICARD

PHYSIQUE:Directeur M. le Pr J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE:Directeur Mme A. VARAGNAT

SCIENCES DE LA NATURE:Directeur M. le Pr Y. LEMOIGNE

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES:Directeur M. le Pr J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE 1:Directeur M. le Pr A. VILLE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE 2:Directeur M. J. GALLET (directeur ENSAM)

PHYSIQUE NUCLEAIRE:Directeur M. le Pr GUSAKOW

MECANIQUE:Directeur Mle le Pr G.COMTE-BELLOT

OBSERVATOIRE:Directeur M. G. MONNET(astronome)

A MES PARENTS

A GENEVIEVE ET AGNES

A ALAIN , NICOLE, AMELIE ET GUILLAUME

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES DESCOTES

Nous le remercions de nous accepter comme collaborateur.Nous nous réjouissons de mieux connaitre à son contact la difficile chirurgie dont il est un des maitres.

A NOTRE JUGE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR RENE LAMBERT

Sa renommée dans le domaine de la pathologie gastrique nous rend heureux de l'avoir comme juge.Il est toujours agréable de travailler à ses cotés dans l'enthousiasme et le bouillonnement intellectuel.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES VIGNAL

Plus qu'un maitre il est un ami.Il nous a fait découvrir la chirurgie et nous a suivi durant toutes nos études.Son élan communicatif est toujours d'un grand réconfort.Sa sympathie témoignée à l'égard des malades est pour nous un exemple.Qu'il soit assuré de notre profond attachement.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR Ag CHRISTIAN PARTENSKY

Nous sommes heureux de pouvoir travailler à ces cotés et de bénéficier ainsi de sa grande expérience en chirurgie digestive.Nous admirons sa rigueur et sa minutie.Il nous a inspiré ce travail et nous espérons ne pas le décevoir.

A NOTRE JUGE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR Ag J.A. CHAYVIALLE

Sa grande compétence dans le domaine des hormones digestives nous rend fier de le compter parmi nos juges.

AU PROFESSEUR Ag ETIENNE TISSOT,

Notre maitre et ami

AU PROFESSEUR Ag J.M. DUBERNARD,

Qui oriente avec bienveillance nos travaux expérimentaux

AUX MAITRES QUI ONT GUIDE NOTRE INTERNAT

Professeur Ag A.J.D. MICHEL

Professeur P. MARION

Professeur R. GUILLET

Professeur Ag E. TISSOT

Professeur Ag L.P. FISCHER

Professeur J. CHABAL

Professeur J. VIGNAL

Professeur J.P. ARCHIMBAUD

Professeur Ag J.M. DUBERNARD

Professeur E.C. SAUBIER

Professeur Ag C. PARTENSKY

Professeur Y. ROCHET

Professeur Ag A. BREMOND

A NOS AMIS DU LABORATOIRE DE CHIRURGIE EXPERIMENTALE

INSERM U 80

A NOS AMIS DE L'INTERNAT

PLAN DE LA THESE

INTRODUCTION

1)DEFINITION

2)HISTORIQUE

3)NOSOLOGIE

4)ANATOMIE-PATHOLOGIQUE

OBSERVATIONS

(3 cas)

DIAGNOSTIC

1)DIAGNOSTIC DU SYNDROME CLINIQUE

2)DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

3)DIAGNOSTIC TOPOGRAPHIQUE ET D'EXTENSION

TRAITEMENT

1)LE CONTROLE DU SYNDROME SECRETOIRE

2)LE CONTROLE DU SYNDROME TUMORAL

3)DEFINITION D'UNE ATTITUDE THERAPEUTIQUE

INTRODUCTION

1)DEFINITION

Le syndrome de Zollinger-Ellison (SZE) a été défini par ces auteurs comme l'association:

-d'une maladie ulcéreuse grave et récidivante

-d'une hypersécrétion acide

-d'une tumeur insulaire pancréatique

Actuellement on sait que l'hypersécrétion de gastrine par ces tumeurs à cellules non bëta,appelés aussi gastrinome,est responsable de la maladie ulcéreuse.Ces lésions peuvent avoir d'autres localisations en particulier dans la paroi duodénale.Ce travail se limite à l'étude des SZE par tumeur maligne ayant donné lieu à une extension métastatique ganglionnaire ou hépatique.

2)HISTORIQUE

Deux observations d'ulcères jéjunaux avec hypersécrétion gastrique par adénome langerhansien sont rapportées par R.M Zollinger et E.H Ellison en 1955 devant l'American Surgical Association.

Initialement,le diagnostic reposait sur les trois critères de définition.La mesure de la sécrétion gastrique acide était le test le plus valable bien que peu utilisable chez de

nombreux malades opérés.

Le dosage radio-immunologique de la gastrine développé en 1968 par Mac Guigan et Trudeau permet une approche plus précise du diagnostic.L'apparition à partir de 1973 des tests de stimulation par le calcium ,la sécrétine,le repas protéique avec mesures couplées de la sécrétion acide et de la gastrine ,permet de séparer les gastrinomes des hypergastrinémies non tumorales.

Un registre de ces cas,le'Zollinger-Ellison tumor registry'fait état de 260 cas en 1964 et d'environ 1000 en 1974.

La thérapeutique,initialement dominée par la gastrectomie totale,fait une place au traitement médical avec l'apparition des anti-récepteurs H2 qui permettent un blocage efficace de l'acidité gastrique.La streptozotocine est utilisée comme agent de chimiothérapie dans les formes évoluées.

3)NOSOLOGIE

-Origine

Les gastrinomes pancréatiques sont des apudomes.Comme le pancréas ne sécrète pas à l'état normal de la gastrine,ce sont des tumeurs paraendocrines.Ces tumeurs peuvent etre bénignes ou malignes (60%).Des tumeurs orthoendocrines peuvent etre situées au niveau de la paroi duodénale (8 cas sur 260:Ellison).

-Association avec d'autres lésions endocrines

Le terme de néoplasies endocrines multiples (MEA des auteurs anglo-saxons) décrit un groupe de syndromes dans lesquels deux glandes endocrines ou plus sont le siège d'hyperplasie ou de formation tumorale.Ces glandes en hyperfonctionnement peuvent sécréter des hormones qu'elles ne produisent pas habituellement ce qui est le cas dans le SZE.

Le type I intéresse les glandes parathyroides (90% des cas) ,les ilots pancréatiques (80%) avec SZE ,hyperinsulinisme ,syndrome de Verner-Morrison et l'hypophyse antérieure (65%).La parathyroidectomie chez des patients présentant ou non ce syndrome entraine souvent une diminution de la sécrétion de gastrine.Sur 65 gastrinomes rapportés par Deveney et coll 18 correspondaient à ces formes multiples.

Le type II est hors du cadre du SZE.

-Formes non tumorales

A la suite des travaux de Polak,Stagg et Pearse (1972) confirmés par Ganguli (1974) on a distingué à coté du SZE tumoral appelé par ces auteurs typeII un SZE de typeI lié à l'hyperplasie des cellules G antrales.Des auteurs rapportant de grandes séries de SZE n'ont jamais mis en évidence de formes de ce type (Deveney).

-Formes métastatiques avec ou sans tumeur décelable

Dans une série de 267 formes métastatiques (Fox et coll) 30 patients ne présentaient pas de tumeur primitive identifiée à l'intervention,en fait il est concevable que des tumeurs de très petite taille puissent échapper à l'exploration chirurgicale aussi minutieuse soit elle .

4)ANATOMIE-PATHOLOGIQUE

-Localisation du gastrinome

Le corps et la queue du pancréas sont les sièges les plus fréquents de ces tumeurs (164 cas sur 210 de Ellison et Wilson).

La localisation à la tête est 4 fois moins fréquente.

Les tumeurs extra-pancréatiques ont une localisation essentiellement duodénale,103 formes duodénales sur 800 (Hofman).Ces tumeurs sous muqueuses duodénales sont souvent de petites dimensions.Dans un quart des cas une tumeur pancréatique est associée.Les autres localisations gastriques ou biliaires sont éxeptionnelles.

Des localisations extra digestives ont été décrites:deux localisations ovariennes avec un cystadénocarcinome et un cystadénome mucineux pour lesquels il n'a pas été mis en évidence d'autre source à l'hypersécrétion de gastrine(Cocco;Long).

-Morphologie:

Le nodule tumoral est habituellement bien limité,pouvant etre kystique,plus ou moins superficiel dans la glande mais la tumeur peut etre volumineuse infiltrant le parenchyme pancréatique et envahissant les organes de voisinage.

-Nombre:

Les tumeurs multiples sont fréquentes (27%),10% des cas correspondent à des formes microadénomateuses généralisées.Une hyperplasie diffuse ou localisée est souvent

associée à la tumeur (19%).

-Malignité et métastases:

La malignité de ces tumeurs endocrines ne peut etre histologiquement affirmée de facon formelle que lorsqu'il existe des métastases ganglionnaires ou viscérales.

Ces formes malignes ou métastatiques représentent 60% des SZE tumoraux.

La localisation hépatique des métastases est la plus fréquente (73%).Il s'agit souvent de formes diffuses atteignant les deux lobes.

L'atteinte ganglionnaire est également fréquente (52%).La localisation des adénopathies,dépendant de la tumeur,se fait essentiellement au niveau des ganglions péripancréatiques,les ganglions de la racine du mésentère,de la petite courbure gastrique et du hile splénique peuvent etre atteints.

Les métastases extra abdominales sont très rares:associées à une forme étendue au foie et aux ganglions,ont été décrits des métastases osseuses condensantes au niveau de la colonne et du bassin (Pederson:1 cas).

-Histologie:

Avec des colorations standard ces tumeurs sont faites de cellules disposées en travées ou en cordons,de petite taille avec un cytoplasme éosinophile.

La coloration de Grimelius montre le caractère endocrine de la tumeur.Elle met en évidence au niveau de ces cellules une argyrophilie et une certaine métachromasie.La gastrinosécrétion est affirmée par l'étude en

immunofluorescence avec un sérum anti gastrine.

Il est également possible de réaliser le dosage de la gastrine sur le tissu frais,la tumeur ou ses métastases.

Les données du microscope électronique sont d'interprétation difficile car les gastrinomes,comme les insulinomes,peuvent contenir des grains de séxcrétion atypiques qui rendent leur identification incertaine.

OBSERVATIONS

OBSERVATION 1:

MOR...N:Cet homme agé de 35 ans sans antécédents particuliers consulte en mars 1972,il présente depuis 1 an une diarrhée chronique associée à des douleurs abdominales et à un amaigrissement de 6 kg (de70 à 64 kg),le lavement baryté est normal.

En septembre 1972 il est hospitalisé dans le service du professeur Levrat.La symptomatologie a persisté inchangée mais l'examen clinique met en évidence une hépatomégalie.La laparoscopie montre des nodules métastatiques sur lesquels il n'est pas pratiqué de biopsies.Le bord interne du deuxième duodénum offre un aspect grignoté et le diagnostic retenu est celui de néoplasme pancréatique avec métastases hépatiques.Une chimiothérapie avec Endoxan et 5-Fluorouracil est mise en route.Il existe alors un diabète modéré avec une glycémie à 1,3g/l et une glycosurie à 9g/24h.

En novembre 1972 une corticothérapie est associée à la chimiothérapie.L'état général reste médiocre.

La chimiothérapie est arrëtée en juin 1973,elle est mal tolérée et inefficace.Le malade pèse 45kg,la corticothérapie est maintenue.

En janvier 1974 les douleurs abdominales sont accrues et

un diabète grave est mis en évidence (glycémie:2,5 à 4,5g/l et glycosurie:113 à 252g/24h) attibué à la corticothérapie au long cours.Avec 55 unités d'insuline retard par jour l'état du malade s'améliore avec reprise de 6kg (51kg).

En avril 1974 le diagnostic de néoplasme pancréatique métastatique est remis en question.L'endoscopie met en évidence des ulcérations multiples du fundus,de l'antre et du duodénum.Le chimisme gastrique: BAO=40meq/l ; PAO=50meq/l ; rapport BAO/PAO=0,8 est en faveur d'un syndrome de Zollinger-Ellison que vient confirmer la gastrinémie à 250pg/ml.La glucagonémie est normale.Une laparotomie exploratrice est décidée avec gastrectomie totale si celle-ci s'avère réalisable.

INTERVENTION (14/5/74:docteur C Partensky):il existe une hépatomégalie considérable liée à la presence de nombreuses métastases hépatiques diffuses au niveau des deux lobes.La région coeliaque est bloquée par de volumineuses adénopathies néoplasiques qui enserrent le pancréas lui-mëme tumoral et induré dans son ensemble.La gastrectomie totale est techniquement impraticable et seules sont réalisées des biopsies hépatiques.

L'examen anatomo-pathologique confirme le diagnostic de métastases de tumeur endocrine vraisemblablement à point de départ insulaire pancréatique.

Le dosage de gastrine sur ces prélévements est à des taux tres élevés de 120ng/g de tissu.

Un traitement à la streptozotocine est institué par perfusion de 1,7g par semaine pendant 10 semaines.L'état géneral s'améliore avec un poids stable à 49kg.Des calques successifs de la surface hépatique montrent une régréssion de l'hépatomégalie.Cependant le taux de gastrine augmente pour atteindre 700pg/ml après trois mois.

En octobre 1974 un traitement d'essai au métiamide ne fait que diminuer tres modérément le BAO de 50 à 30meq/l.

Une radiothérapie gastrique est pratiquée pour obtenir une atrophie gastrique ce qui est confirmé par l'endoscopie en janvier1975.Le BAO passe de 30 à 20 meq/l.L'etat général s'améliore malgré l'apparition d'une polynévrite qui peut etre reliée à la sreptozotocine ou à un phénomène paranéoplasique.Le diabète est equilibré avec 30 unités d'insuline.

En mars 1977 devant l'augmentation des douleurs épigastriques est instauré un traitement à la cimétidine à 1,6 g par jour.Le taux de gastrine est à 145 pg/ml,le BAO à 27,5meq/l sans traitement.Il est noté des signes de malabsorption au niveau de l'intestin grële terminal.Début avril survient une hémorragie digestive importante avec chute tensionnelle qui persiste malgré la cimétidine en perfusion.Trois endoscopies successives confirment l'origine gastrique de l'hémorragie sans toutefois pouvoir préciser plus la topographie.Devant l'échec du traitement médical l'indication opératoire est posée en urgence.

INTERVENTION:(6/4/77:docteur C Partensky) Le foie reste métastatique mais l'hépatomégalie a nettement rétrocédé.Le pancréas est induré dans son ensemble mais on note deux nodules durs de 1,5 cm de diamètre au niveau de l'isthme qui se confondent en haut avec la masse ganglionnaire coeliaque.Dans ces conditions une gastrectomie totale avec rétablissement de la continuité par anse en Y est réalisée.

L'examen anatomopathologique (EHK 2078) montre plusieurs ulcérations gastriques superficielles ainsi qu'une muqueuse fundique riche en cellules acido-sécrétantes.Une biopsie sur un nodule hépatique confirme l'aspect de néoplasme endocrine.

Les suites opératoires sont simples et le malade quitte le service au 13ème jour post opératoire.La gastrinémie est à 110pg/ml et le poids est de 52kg.

Un an plus tard il est réhospitalisé pour une fièvre qui sera considérée comme néoplasique.Deux nouvelles perfusions de steptozotocine sont administrées.

A partir d'octobre 1978 le diabète devient instable.En avril 1979 devant une stéatorrhée importante une alimentation entérale continue est mise en route comprenant des acides gras à chaines courtes.La stéatorrhée s'améliore mais le diabète est tres difficile à controler et apparait un coma hyperammoniémique (300ug/ml) dont l'origine vraisemblablement multiple est peu claire.L'état comateux régresse sous perfusion d'acides aminés ramifiés.Une alimentation à l'aide de Vivonex* et de Liprocil* associée à trois injections quotidiennes d'insuline permettent une

stabilisation clinique.

A la suite d'une chute le patient est réhospitalisé le 15 décembre 1979 et apparait de nouveau un coma hyperammoniémique avec un flapping tremor associé à une instabilité majeure du diabète.Aucun type d'alimentation entérale ou parentérale ne permet de corriger les désordres métaboliques,une poussée métastatique évidente au niveau hépatique accompagne ces phénoménes et une anurie précède de quelques jours le décès qui survient le 12/1/80 après 7 ans d'évolution ,32 mois après la gastrectomie totale.

OBSERVATION 2:

WEG...Monique:Cette malade agée de 42 ans présente depuis 1976 des épisodes diarrhéiques récidivants pour lesquels un bilan digèstif comprenant un lavement baryté et une coproculture s'est avéré négatif

En 1979 devant l'existence de douleurs épigastriques est réalisé un transit oesogastroduodénal et une endoscopie qui mettent en évidence un ulcère du bulbe duodénal.Le traitement au Tagamet* entraine une disparition de la douleur et de la diarrhée qui cependant réapparaissent à chaque arrët du traitement .Le chimisme gastrique est pathologique:BAO=57,6mmol ,PAO=90mmol ,rapport BAO/PAO=0,64 .La gastrinémie est à 1167pg/ml.L'échographie pancréatique et l'artériographie coeliomésentérique sont normales.Le diagnostic de syndrome de Zollinger-Ellison est porté et la malade est hospitalisée dans le service du Pr Lambert pour complément de bilan en avril 1980

Le syndrome douloureux n'est que partiellement controlé par le Tagamet* à la dose de 1 gramme par jour.La recherche de la tumeur sécrétante est reprise

Une nouvelle échographie et une artériographie sont négatives;le transit du grële fait suspecter la présence d'une ulcération jéjunale;une Wirsungographie confirme la

persistance d'un ulcère duodénal creusant unique malgré le traitement médical mais ne montre pas de modifications du canal pancréatique;la tomodensitométrie abdominale met en évidence une zone de petite dimension plus dense et hypervascularisée au niveau de la jonction corporéo-caudale du pancréas dont la nature organique ne peut cependant etre affirmée;enfin la laparoscopie découvre sur le bord antérieur du lobe hépatique gauche une pastille blanche de 5mm de diamètre qui est biopsiée et pour laquelle l'examen anatomopathologique répondra qu'il s'agit d'une métastase d'un adénocarcinome de type endocrine.Le scanner n'avait pas mis en évidence d'anomalie hépatique.

Sur le plan biologique le test à la sécrétine montre une élévation de la gastrinémie de 1500 à 1700pg/ml,par contre le repas protéique entraine une baisse paradoxale de 1550 à 500pg/ml de la gastrine circulante au bout de 30mn.Un cathétérisme étagé du systeme porte réalisé par voie trans hépatique avec controle du taux sus hépatique permet d'observer 2 zones ou les gradients porto-sus-hepatiques sont appréciables (égaux ou supérieurs à 40%):la jonction corps queue et la tëte du pancréas.Ce qui ne permet pas de conclusion formelle pour une localisation unique mais est compatible avec un lésion au niveau de l'isthme drainée dans divers territoires.Le bilan endocrinologique hypophysaire et parathyroidien est normal ainsi que l'hyperglycémie provoquée et l'insulinémie.

L'indication opératoire dans le but de pratiquer une

gastrectomie totalet d'éradiquer dans la mesure du possible la masse tumorale est posée.

INTERVENTION (2/07/80: Docteur C Partensky):laparotomie médiane sus et sous ombilicale.L'exploration hépatique met en évidence 4 métastases individualisées:bord antérieur du lobe gauche (vue et biopsiée en laparoscopie),face postérieure du dome hépatique contre le flanc droit de la veine cave inférieure,partie supérieure du dome contre le ligament falciforme,intra hépatique en position supra hilaire.Au niveau pancréatique il existe un tumeur infiltrante de la jonction corps queue avec une adénopathie satellite.Une spléno pancréatectomie corporéocaudale passant au large de la tumeur est réalisée.Les 4 métastases sont énuclées par hepatotomie.Le geste est complété par une gastrectomie totale avec rétablissement de la continuité sur une anse en Y.

L'examen anatomopathologique (Docteur Lesbros EHK 4263) confirme le diagnostic de nésidioblastome malin dont la structure histologique est retrouvée au niveau des lésions hépatiques.A noter qu'il existe sur l'estomac une éxagération de la zone fundique avec une véritable métaplasie fundique au niveau du pylore.L'examen en microscopie électronique est confirmatif.Le dosage de gastrine au niveau de la tumeur,des ganglions et des métastases hepatiques montrent des taux élevés oscillant entre 0,7 et 3,9 microgrammes par mg de tissu frais

L'examen en immunofluorescence montre de nombreuses

cellules stockant la gastrine et confirme le gastrinome.

Des dosages répétés de gastrine pendant la période post opératoire donnent les résultats suivants:taux préop=920pg/ml ,1er jour post op=330pg/ml ,2ème jour=184 ,5ème jour post op=136pg/ml.

Les suites opératoires sont simples et la malade sort du service cicatrisée et apyrétique au 10ème jour.Il faut cependant signaler l'apparition d'un diabète transitoire avec une glycémie à jeun sans traitement de 12mmol/l.

Depuis l'intervention le poids est stable (51kg),l'état général est bon.Les épisodes diarrhéiques ont disparu.Au mois d'octobre 1980 à la suite d'une crise douloureuse abdominale accompagnée d'un épisode de crise de tétanie la malade est réhospitalisée.Le bilan pratiqué (échotomographie hépatique,radiographie pulmonaire) ne montre pas de signe d'évolution métastatique malgré la persistance de gastrinémies significativement élevées:en dehors d'un pic à 1200pg/ml en Aout,le taux qui est à 150pg/ml en Juillet passe à 400 et 520pg/ml lors de 2 dosages effectués pendant le séjour d'octobre 1980.Depuis l'état général est bon,15 mois après l'intervention.

OBSERVATION 3

LER...A :Cet homme de 37 ans présente depuis 2 ans une diarrhée chronique faite de 2 à 4 selles par jour.Il est hospitalisé en septembre 1980 (Chambéry)pour un syndrome douloureux abdominal.Une endoscopie gastro duodénale montre un ulcère géant de D2 avec une duodénite importante.Une échographie puis un scanner montrent une augmentation de volume de la tëte du pancréas avec un wirsung dilaté en amont.Il n'éxiste pas de dilatation des voies biliaires et le transit du grële ne retrouve pas d'accélération du transit.

sur le plan biologique :forte élévation de l'amylasémie et stéatorrhée à 13 g par jour;le chimisme gastrique est perturbé:BAO=15 ,PAO=27,6 ,concentration acide supérieure à 100mmoles/l;Le dosage de gastrine est élevé ë 150 pg/ml.

Le diagnostic de Z-E est evoqué.Sous traitement médical associant Eurobiol* et Tagamet* le syndrome douloureux et la diarrhée s'améliorent et l'amylasémie se normalise.

Un complément de bilan est réalisé à Marseille(service du professeur Sarles) .Des biopsies réaliséees par endoscopie répondent adénocarcinome duodénal avec envahissement pancréatique.La wirsungographie montre une dilatation au niveau du corps et de la queue avec deux petits pseudo-kystes,par contre le wirsung est sténosé au niveau de la tëte.L'artériographie met en évidence un refoulement de

l'artère gastro duodénale mais l'absence de compression veineuse ou d'image hypervasculaire.Le malade est adressé pour traitement chirurgical.

Une nouvelle endoscopie montre associées à l'ulcération de D2 de multiples ulcères duodénaux.Le bilan à la recherche d'un syndrome de Z-E est repris dans le service du professeur Lambert alors que le malade extériorise des mélénas.Les biopsies au niveau de D2 sont négatives.Le chimisme gastrique:BAO=3,1 ,PAO=24,7 ,volume stimulé de 606 ml est très perturbé par la persistance de l'hémorragie de mëme que le test à la sécrétine:BAO=13,4 ,MAO=20,2 ,gastrinémie basale à 210pg/ml ,gastrinemie maximum à 230pg/ml.Les autres hormones digestives sont à des taux normaux.L'échographie pancréatique confirme la tumeur solide de la tëte et permet une cyto-ponction (docteur Pa Bret):cellules tumorales de type endocrine (docteur Labadie).De plus une coloration de Grimelius spécifique des cellules endocrines est réalisée sur des lames obtenues à partir des biopsies faites à Marseille pour lesquelles la réponse initiale avait été adénocarcinome duodénal:il s'agit d'une tumeur neuroendocrine comportant des granulations argyrophile (docteur Lesbros.docteur F Berger).Ces résultats associés à l'élévation de la gastrinémie et au contexte clinique affirment le diagnostic de syndrome de Z-E tumoral.

L'indication opératoire est posée en semi-urgence 48 heureds après une hémorragie digestive importante avec chute tensionnelle à 8.

INTERVENTION (24/12/81:docteur C Partensky):laparotomie médiane sus-ombilicale.Il n'existe pas de métastases hépatiques apparentes.Il s'agit d'une volumineuse tumeur de la tête du pancréas comportant une importante extension ganglionnaire au niveau de la racine du mésentère,3 volumineux ganglions dont l'un au moins est massivement envahi par la tumeur endocrine à l'examen extemporané.Il est réalisé une duodénopancréatectomie céphalique avec curage rétro-portal et mésentèrique permettant une éxérèse radicale.Le geste est complété par une gastrectomie totale.Le rétablissement de la continuité est assuré par montage en Y.

L'examen anatomopathologique (EHK 7809) confirme la tumeur neuroendocrine de la tête pancréatique envahissant la papille duodénale.Il existe de nombreuses métastases ganglionnaires dans le tissu péripancréatique et au niveau d'un ganglion de la racine du mésentère.Les résultats des dosages hormonaux sur le tissu tumoral sont en faveur d'un gastrinome avec des concentrations modérées au niveau du fond de l'ulcération ,au niveau de la berge de l'ulcération du 2ème duodénum et au niveau des ganglions métastatiques;sans argument pour l'éxistence d'un contingent cellulaire capable de sécréter de la somatostatine ou de la substance P (docteur JA Chayviale).L'examen en immunofluorescence (docteur G Berger) confirme la présence de gastrine.

Les suites post opératoires précoces sont simples.Le taux de gastrine est à 22pg/ml au 12eme jour post-opératoire.Ce malade sort au 14ème jour.

Il est revu au 3eme mois post opératoire en bon état nutritionnel,se situant à 5kg de son poids de base (59kg)et ayant repris 1kg par rapport à la période post opératoire.Le taux de gastrine est stable à 26pg/ml de même que les taux des autres hormones digèstives (somatostatine,VIP,substance P) qui restent normaux.

Huit mois après surviennent des crises douloureuses abdominales.Un nouveau scanner (29/08/81) montre l'existence de lacunes intra-hépatiques évoquant des métastases.Cependant la gastrinémie reste normale à 30pg/ml.Un bilan complémentaire est prévu dans le service du professeur Lambert.En cas de confirmation de l'évolution métastatiques une chimiothérapie à la streptozotocine sera instituée.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de SZE ne peut qu'etre suspecté sur des arguments cliniques et sera confirmé par les arguments biologiques et éventuellement histologiques.L'élaboration du diagnostic entraine la recherche de la tumeur par différents procédés d'investigation de la région pancréaticoduodénale et la détection des éventuelles métastases.

I)DIAGNOSTIC DU SYNDROME CLINIQUE

-La maladie ulcéreuse est l'élément clinique le plus fréquent.

Présente dans 84 à 92% des SZE elle peut prendre des aspects variés à l'examen endoscopique:

-ulcère unique siégeant sur le bulbe duodénal dans au moins 25% des cas

-ulcère unique de siège atypique,duodénum distal ou jéjunum

-ulcères multiples duodénaux et gastriques

-ulcère récidivant après chirurgie

Le diagnostic de SZE est difficile en cas d'ulcère unique.Il doit toujours etre évoqué devant un ulcére siègeant

au dela du bulbe duodénal ou récidivant précocement après chirurgie.

Le caractère rebelle au traitement médical était autrefois classique.A l'heure actuelle les antihistaminiques H2 sont actifs sur beaucoup d'ulcères de SZE.Compte tenu de l'évolution lente de la maladie,une histoire clinique longue de plusieurs années n'est pas un argument contre le diagnostic.

Cette maladie ulcéreuse est souvent compliquée d'hémorragies:6 hémorragies massives sur 12 cas(Thompson).

-La diarrhée est également fréquente:36 à 81% des cas.Elle peut etre par son caractère invalidant au premier plan de la scène clinique.

Chez 7 à 16% des malades elle existe en dehors de tout ulcère.Elle peut revëtir plusieurs aspects:

-diarrhèe banale évoluant par crises séparées par des périodes de rémission

-stéatorrhée avec ou sans ulcère

-diarrhée massive avec hypokaliémie

Ce symptome est en rapport avec l'hypersécrétion acide et disparait après suppression chirurgicale ou médicale de celle-ci mëme si une hypergastrinémie persiste.

-Ces deux manifestations cliniques principales peuvent etre associées à d'autre symptomes en rapport avec:

-l'extension tumorale:hépatomégalie métastatique masse épigastrique

-d'autres atteintes endocrines:pancréatiques (insulinome) ou extra pancréatiques (hyperparathyroidie).Ces manifestations doivent etre recherchées.Leur fréquence est variable:25% d'hyperparathyroidie (Zollinger),entre 48 et 13% de polyendocrinopathies (MEA) pour Deveney et coll chez 65 patients.

DONNEES DES 3 OBSERVATIONS RAPPORTEES

-la maladie ulcéreuse est présente dans les 3 cas:2 fois il s'agissait d'ulcérations gastro duodénales et une fois d'un ulcère du bulbe.Il existait chez l'un des malades une volumineuse ulcèration de D2 qui correspondait en fait à un envahissement tumoral (obs 3).

-la diarrhée etait chronique chez les trois malades et particulièrement invalidante dans un cas (obs 2).

Il faut noter que l'association évocatrice maladie ulcèreuse et diarrhée chronique était présente chez les trois patients.La preuve de la maladie ulcèreuse a été obtenue tardivement dans un cas (obs 1).

Deux patients ont présenté des hémorragies digestives importantes qui ont conditionné l'indication chirurgicale.

Aucun ne présentait d'endocrinopathie associée.

II)DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

1) Sécrétion gastrique acide

Les pertubations caractéristiques du chimisme gastrique avec stimulation à la pentagastrine restent le meilleur signe d'alerte du SZE.

Plusieurs critères portant sur la sécrétion acide basale ou stimulée ont été proposés comme base pour le diagnostic de SZE:

- débit acide basal égal ou supérieur à 15mmol/h
- concentration acide basale égale ou supérieure à 100mmol/l
- rapport entre sécrétion basale et stimulée supérieur à 60%

Ces critères traduisent l'hypersécrétion basale.

Une étude de Bernades et coll comparant une série de SZE avec une série d'ulcères duodénaux habituels montre que les deux premiers critères associés sont présents dans 60% des SZE et 2,4% des ulcères duodénaux.Ces auteurs attachent de l'importance à un autre critère qui est le coefficient de corrélation entre pepsine et sécrétion acide exprimé par le paramètre K25 qui représente le débit de pepsine correspondant à 25 ml de débit acide primaire.L'association d'un K25 inférieur à 35 aux précédents critères améliorerait la précision du diagnostic.

Cependant ces méthodes même affinées ne dispensent pas du

dosage de la gastrinémie basale et stimulée qui permettra non seulement de mettre en évidence l'hypergastrinémie mais aussi de préciser son origine tumorale.De plus en cas de chirurgie gastrique préalable,la sécrétion gastrique sera d'interprétation délicate.

DONNEES DES 3 OBSERVATIONS RAPPORTEES

résultat du premier chimisme gastrique:

-obs 1:BAO=40 PAO=50 BAO/PAO=0,8

-obs 2:BAO=57,6 PAO=90 BAO/PAO=0,64

-obs 3:BAO=15 PAO=27,6 BAO/PAO=0,54

Dans deux cas on retrouve l'association d'un BAO supérieur à 15mml avec un rapport BAO/PAO supérieur à 0,6.

Le troisième cas affiche des valeurs limites d'hypersécrétion basale.

2)Dosage de la gastrinémie basale

Les sujets atteints de SZE ont habituellement une élévation considérable de la gastrine circulante.Selon la technique radio-immunologique utilisée,les valeurs normales de la gastrinémie sont comprises entre 15 et 105pg/ml.Il n'y a pas de différence significative chez les sujets atteints d'ulcère duodénal.

Dans les cas de SZE les taux de gastrine sont en général 10 fois supérieurs aux taux témoins.Cependant la gastrine peut etre moins élevée:2 à 4 fois la normale dans les formes peu sécrétantes.

Deveney et coll dans une série de 49 patients porteurs de gastrinome ont montré qu'il existe,pour des taux limites situés entre 75 et 300pg/ml,une zone de superposition avec les ulcères duodénaux habituels.24 patients porteurs de gastrinome avaient une gastrine inferieure à 500pg/ml.

Il existe d'autres causes d'hypergastrinèmie.Maladie de Biermer,cancer gastrique,insuffisance rénale peuvent etre rapidement éliminés.En revanche l'exclusion antrale et l'hyperplasie antrale à cellules G nécessite une discrimination par un test de stimulation.

DONNEES DES 3 OBSERVATIONS RAPPORTEES

Résultats du premier dosage de gastrine (normale inférieure à 50pg/ml):

-obs 1: 250pg/ml

-obs 2:1157pg/ml

-obs 3: 150pg/ml

La comparaison des valeurs de gastrinémie des deux premières observations,dans les deux cas avec présence de métastases hépatiques,met en évidence l'absence de relation entre le volume tumoral et la gastrinémie.

3)Dosages de gastrine sous stimulation

Plusieurs agents de stimulation peuvent etre utilisés.

-Test au calcium:

La stimulation marquée de la gastrinémie par le calcium chez des patients porteurs de gastrinome a été décrite par Trudeau et Mc Guigan en 1969.

Passaro,Basso et Walsh utilisent des perfusions de calcium pour comparer des sujets hypersécréteurs avec et sans gastrinomes.

Les patients avec gastrinome répondent tous par une augmentation de la gastrinémie de 500pg/ml ou plus,les taux des patients sans gastrinome augmentent de moins de 200pg/ml:à la fois l'élévation absolue et le pourcentage d'augmentation etaient plus élevés en cas de gastrinome.

-Test à la sécrétine:

En 1972 Isenberg et coll rapportent une observation de gastrinome réagissant par une augmentation de la gastrinémie à l'injection de sécrétine.Chez les sujets normaux la gastrine reste stable ou diminue.Cette notion a été clairement démontrée depuis,que la sécrétine soit administée en perfusion ou sous forme de bolus (2 u/kg).Avec cette dernière méthode le pic sécrétoire survient après 10 minutes et s'accompagne d'une hypersécrétion acide à l'opposé de l'hyposécrétion induite chez le sujet normal.

-comparaison des deux tests:

Une étude de Deveney et coll sur ces deux tests a mis en évidence les faits suivants:

-la sécrétine n'a pas d'effets nocifs alors que le

calcium peut etre dangereux pour l'appareil cardiovasculaire.

-le test à lasécrétine peut etre réalisé en 30 minutes au lieu de 3 à 4 heures pour le test au calcium.

-la séparation entre gastrinome et formes non tumorales est plus tranchée avec le test à la sécrétine et les faux négatifs sont moins fréquents.

Ces tests sont efficaces pour séparer des gastrinomes les syndromes d'hypergastrinémie par persistance d'une collerette antrale rattachée au duodénum après gastrectomie avec anastomose gastro jéjunale:exclusion antrale ou retained gastric antrum des anglo saxons.Les exceptionnelles hyperplasies antrales à cellules G répondent à la stimulation par une diminution de leur taux de base.

En pratique le test à la sécrétine est le plus intéressant:la définition d'un taux d'augmentation de la gastrinémie supérieure à 110pg/ml permet d'éliminer les faux positifs (Deveney).

-Test du repas protéique

L'ingestion d'un repas protéique standard est suivie de mesures de la gastrine à 30 ,60 ,90 minutes.L'augmentation se situe entre 10 et 50% en cas de gastrinome et est beaucoup plus élevée en cas d'ulcère duodénal banal (120%).Ce test sert à isoler les hyperplasies à cellules G caractérisées par une réponse très positive.

DONNEES DES 3 OBSERVATIONS RAPPORTEES

Deux tests à la sécrétine ont été réalisés:

-obs 2:élévation de 1500 à 1700pg/ml

-obs 3:élévation de 210 à 230pg/ml

Le résultat de l'observation 3 doit etre considéré comme un faux négatif puisque l'augmentation n'a été que de 20pg/ml.Ce test a été réalisé en phase hémorragique.

La batterie de dosages biologiques a mis en évidence dans le cas de ce troisième malade un gastrinome de type peu sécrétant alors que la masse tumorale était importante.

III)DIAGNOSTIC TOPOGRAPHIQUE ET D'EXTENSION

Cette étape du diagnostic est celle d'une tumeur de la région pancréatique.

L'échographie pancréatique et hépatique ,la tomodensitométrie ,l'angiographie coeliaque et mésentérique et la wirsungographie endoscopique cherchent à mettre en évidence la tumeur et ses métastases éventuelles.

1)Les formes sans tumeur décelable

Cette possibilité n'est pas rare,en effet sur 267 patients porteurs de métastases repris par Fox,30 ne présentaient pas de gastrinome identifiable.

Ceci pose le problème d'éventuels foyers microscopiques échappant à toute exploration diagnostique mais aussi à l'exploration chirurgicale.

2)L'apport de l'artériographie coeliaque et mésentérique

Son intéret diagnostique ne parait pas majeur.Mills sur 20 cas de SZE tumoraux a obtenu les résultats suivants:

-diagnostic fait: 3

-diagnostic incertain:5

-aucune anomalie: 8

Ce taux de diagnostic faible est confirmé par Deveney qui pour 12 cas artériogrphiés obtient:

-4 artériographies montrent une tumeur,mais deux d'entre elles ne seront pas retrouvées à l'intervention

-5 artériographies normales,3 tumeurs étaient

présentes à l'intervention

Mais L'intéret de l'artériographie reste majeur dans le bilan préopératoire dès que l'on envisage de réaliser une éxérèse tumorale bienque celle-ci ne permette pas d'affirmer la résécabilité.

3)La ponction cytologie sous échographie

Les avantages de cette méthode atraumatique et rapide qu'est l'ultrasonographie ont été complétés par l'apparition de la ponction cytologie guidée pour le diagnostic des gastrinomes.

Hancke rapporte une série de 16 tumeurs endocrine dont 15 SZE:

-4 tumeurs de la tete pancréatique de 2,2,4,8 cm de diamètre

-1 tumeur de la queue du pancréas de 3 cm de diamètre

Il note un certain nombre de faux négatifs,sur 11 échograpies normales l'intervention met en évidence:

-3 cas avec des tumeurs de 1 à 3cm de diamètre

-2 cas avec des tumeurs multiples de moins de 1 cm de diamètre

Dans un cas a été réalisé une ponction sous échographie qui a fait le diagnostic de la nature endocrine et de son type.

Lorsque l'échographie montre une masse tumorale il est logique de pratiquer une cytoponction guidée qui permettra de

faire le diagnostic de tumeur endocrine.

4)Dosages étagés de gastrine par cathétérisme portal trans hépatique

La technique repose sur le cathétérisme du système porte par voie trans hépatique,un deuxième cathéter est laissé en place au niveau sus hépatique.Après localisation par visualisation au produit de contraste,des prélèvements sanguins sont effectués au niveau des différentes branches portales en particulier celles drainant la région duodéno pancréatique,A chaque prélèvement portal est couplé une mesure sus hépatique simultanée,cequi permet après doasge de gastrine d'obtenir un gradient de gastrinémie indépendant des variations éventuelles de sécrétion.Le report des gradients sur la carte vasculaire permet de localiser le ou les pics sécrétoires.

Burcharth et coll rapportent une série de 12 SZE:

-un seul échec de cathétérisme du à une désorganisation du système porte par des métastases hépatiques massives

-pour 10 patients les zones sécrétantes sont définies

-chez 6 patients opérés la localisation préopératoire est confirmée dans 5 cas

-dans un cas la tumeur n'est pas retrouvée mais une reprise des résultats du cathétérisme conclut à une erreur d'interprétation

-Tous les patients réséqués sont revus avec un recul de 17 à 20 mois sans hypergastrinémie.

DONNEES DES 3 OBSERVATIONS

obs 1:l'aspect diagnostique particulier de cette observation est que le tableau clinique initial était celui d'un foie métastatique isolé,confirmé par la laparoscopie.L'absence de biopsie a fait errer le diagnostic pendant plus d'un an.

Dans les cas ou le diagnostic de tumeur endocrine métastatique peut etre évoqué,la réalisation d'une coloration de Grimélius sur des prélèvements laparoscopiques permet d'arriver rapidement au diagnostic.

obs 2:pour cette malade ,échographie ,wirsungographie ,artériographie étaient négatifs.

3 examens ont amené au diagnostic:

-la tomodensitométrie a mis en évidence une zone anormale de la jonction corporéo caudale

-la laparoscopie avec biopsie a affirmé la métastase de tumeur endocrine

-les dosages étagés de gastrine portale ont mis en évidence des gradients sécrétoires au niveau de la tëte et dela region corporéo caudale.

L'intervention a confirmé les métastases et une tumeur infiltrante de la jonction corporéo caudale.

obs 3:-tous les examens morphologiques ont mis en évidence une volumineuse tumeur de la tëte pancréatique.

-cependant les dosages biologiques n'ont jamais été formels.

-la cytoponction de la masse tumorale a fait le diagnostic en affirmant la nature endocrine de la tumeur,le gastrinome a été rapidement confirmée par l'examen avec coloration de Grimélius de prélévements biopsiques réalisés au niveau de l'ulcération duodénale par envahissement néoplasique.

Ces trois observations illustrent l'amélioration apportée au diagnostic par les méthodes d'investigation modernes de détection des tumeurs endocrines du pancréas.

La meilleure connaissance préopératoire du gastrinome et de son état évolutif permet une meilleure planification du programme thérapeutique.

TRAITEMENT

Il a deux objectifs:

- le controle du syndrome sécrétoire

- le controle du syndrome tumoral

LE CONTROLE DU SYNDROME SECRETOIRE

Actuellement trois attitudes coexistent:

- gastrectomie totale
- traitement médical antisécrétoire
- vagotomie associée au traitement médical

I) GASTRECTOMIE TOTALE

Elle est restée pendant de nombreuses années le seul geste thérapeutique devant un SZE tumoral évolué.

Par la suppression totale de la masse cellulaire pariétale,la gastrectomie totale est la seule thérapeutique complète et définitive du syndrome sécrétoire en cas de persistance de la sécrétion tumorale.

En effet,non seulement la maladie ulcéreuse mais aussi la diarrhée sont directement liées à l'hypersécrétion acide.

1)Type de rétablissement de la continuité digestive

L'espérance de vie des patients atteints de SZE est,dans ces formes métastatiques,de plusieurs années (50% de survie à 5 ans).Il importe de réaliser un geste dont la tolérance clinique sera la meilleure possible même au prix

d'une plus grande complexité technique.

Trois types de montages peuvent etre utilisés:

- oesophagojéjunostomie sur anse en Y à la Roux:

Cette technique est relativement simple et a encore gagné en sécurité et en fiabilité avec l'apport des appareils à suture automatique termino terminale.L'utilisation d'une anse longue évite l'inconvénient majeur éxistant avec d'autres montages qu'est le reflux bilieux responsable d'inconfort clinique et d'oesophagite sévère.

- montages avec réservoir jéjunal:

Ils visent à créer un néo-gastre dans le but d'améliorer le confort digestif des patients par la réalisation d'un réservoir jéjunal.La méthode la plus souvent citée pour les SZE est la technique de Hunt Lawrence.

- l'interposition jéjunale oesoduodénale qui a l'avantage de remettre en circuit le duodénum.

Deux études ont été realisées pour comparer les méthodes à réservoir avec l'anse en Y.

La première ancienne de Moreno et coll comparait 5 patients porteur de poche jéjunale avec 2 patients avec un montage en Y.Elle ne montrait pas de différence dans le gain de poids post-opératoire ,dans l'absorption des graisses et des protéines ni dans l'importance du dumping.

L'étude récente de Bradley et coll(1975) compare 7 montages de type Hunt Lawrence avec 3 anastomoses sur anse enY.Cette exploration nutritionnelle très précise n'a pas mis

en évidence de différences au niveau de:

-la quantité d'aliments ingérés

-la prise pondérale

-l'utilisation des nutriments comme le prouve des bilans azotés comparables.

En s'appuyant sur ces résultats et compte tenu de la plus grande simplicité de l'anastomose oeso-jéjunale sur anse en Y,il est logique de s'orienter vers ce type de montage lors des gastrectomies totales pour SZE.

2)Mortalité opératoire

Elle est très variable selon les séries.La mortalité est bien supérieur après les interventions réalisées en urgence sur des sujets en mauvais état comme cela était souvent le cas avant l'apparition des traitements médicaux efficaces.Ceux ci permettent actuellement une préparation du malade à l'intervention.

La chirurgie de ces formes métastatiques est également plus grave:

-Deveney:1 décès sur 38 cas (3%)

-Fox :11% de décès post opératoires sur 137 cas avec métastases

3)Problèmes nutritionnels

La perte de poids est la conséquence la plus évidente de la malnutrition.La perte de poids après gastrectomie totale

est à rattacher à différentes causes dont l'importance respective est sujette à controverse.

De nombreux auteurs considèrent la malabsorption comme la cause principale,d'autres comme Lawrence n'ont pas observé de corrélation entre le poids et la malabsorption des protéines et des graisses.

Une autre cause de perte de poids est un apport calorique inadéquat.

L'étude de Bradley,déja citée,précise ces données.Elle porte sur 10 patients explorés tres complètement sur le plan nutritionnel.6 d'entre eux sont des SZE:

- le poids des patients se stabilise en moyenne à 15% au dessous de leur poids idéal
- ces patients ,au cours de leur hospitalisation, peuvent avoir une ration calorique équilibrée qui permet un apport calorique supérieur aux besoins rapportés au sexe et à l'age.
- 3 patients présentaient des symptomes de dumping

et l'un seulement était incapable d'atteindre une ration calorique suffisante.

La surveillance de l'apport calorique après la sortie de l'hopital montre un déclin de celui ci,et cette altération n'est pas due à des phénomènes de dumping ou à une incapacité à ingérer des quantités suffisantes d'aliments.Il s'agit de perte de l'appétit,de degout pour les aliments,manifestations dues à des causes variées en particulier psychologiques.

Un certain degré de malabsorption est présent dans 50%

des cas.Son origine peut etre recherchée dans la pululation microbienne jéjunale liée à la disparition de la sécrétion acide.Une insuffisance pancréatique relative est en rapport avec l'absence de passage duodénal:1 cas de malabsorption a bien réagi à l'apport complémentaire d'enzymes pancréatiques.Le rapport entre ces deux composantes infectieuse et pancréatique n'est pas établi.

Les résultats nutritionnels de la série de 18 gastrectomies totales pour SZE présentée par Thompson sont les suivants:

- 3 patients perdent plus de 10% de leur poids
- 1 patient perd plus de 20% de son poids
- 14 patients ne présentent pas de chute pondérale notable

Le role de l'hypergastrinémie persistante des SZE sur les résultats de la gastrectomie totale est évoqué par Zollinger:

16 patients ayant tous été rétablis par une anse en Y

- 63% gardent un poids supérieur à leur poids idéal
- sur 7 patients survivants après 5 ans,6 sont à leur poids idéal ou au dessus,1 patient est 15% au dessous de celui-ci mais ilprésente une sténose anastomotique.

L'effet trophique de la gastrine pourrait constituer une protection contre les effets nocifs de la gastrectomie totale.

4)Role sur la croissance tumorale

La gastrectomie totale pourrait avoir en plus de son

action sur le syndrome sécrétoire,un effet sur la croissance tumorale.

Fox met en évidence les faits suivants (267 patients)

-les décès par croissance tumorale sont moins fréquents apres gastrectomie totale

-les survies correspondantes sont plus longues qu'apres geste d'éxérèse gastrique partielle

-4 cas de régression de tumeurs avec métastases hépatiques ont été observés apres gastrectomie totale.Mais ces régressions n'ont été que temporaires (6 à 12 ans)

Le mécanisme de cette action n'est pas établi.L'explication la plus satisfaisante est fournie par Bradley et Galombos.La supression de la sécrétion acide entraine une absence de stimulation de la sécrétion de sécrétine par le duodénum.La sécrétine peut avoir un effet trophique sur la croissance tumorale comme le suggère la stimulation de la tumeur avec augmentation de la gastrinémie lors du test utilisant cette hormone.

5)Résultats

Une série homogène de 267 SZE métastatiques est rapportée par Fox et coll.Cette étude compare deux groupes équivalents:

- 137 patients traités par gastrectomie totale
- 130 patients traités par d'autres interventions gastriques moins radicales

-survie après gastrectomie totale:

1 an :75%

5 ans:55%

10 ans:42%

-survie après un autre geste gastrique:

1 an :51%

5 ans:27%

10 ans:18%

Les décès par évolution tumorale sont analysés en éliminant les décès post opératoires précoces:

-gastrectomie totale : 17%

-autre geste : 30%

Le groupe des patients porteurs de métastases hépatiques est étudié à part (127 cas)

-73 gastrectomies totales

survie à 1 an :68%

à 5 ans:42%

à 10ans:30%

-54 autres gestes gastriques

survie à 1 an :44%

à 5 ans:7%

à 10ans:0%

Décès par évolution tumorale:

-gastrectomie totale :25%

-autres gestes :50%

La régression de métastases a été démontrée dans 4 cas de gastrectomie totale avec des durées de rémission de 6 à 13 ans.

La gastrectomie totale permet d'éliminer définitivement le risque de complications liées au syndrome sécrétoire.Cette technique parait donc adaptée aux formes métastatiques car le geste d'éxérèse tumorale éventuel ne permettra qu'exeptionnellementla suppression totale et définitive de l'hypergastrinémie tumorale.

II)TRAITEMENT MEDICAL ANTISECRETOIRE

Avant l'apparition des antagonistes des récepteurs H2 de L'histamine,la gastrectomie totale était le seul geste efficace pour controler le syndrome sécrétoire.

Le premier composé utilisé a été le métiamide.Malgré de bons résultats il a été abandonné après la survenue d'agranulocytose.

Le produit utilisé actuellement est la cimétidine.Le traitement médical est mis en oeuvre :

-comme préparation à l'intervention: La maladie ulcéreuse et la diarrhée peuvent etre responsables de complications graves.Le blocage de la sécrétion permet de les controler et d'amener le malade dans de meilleures conditions à l'intervention.Dans les cas sévères la cimétidine est administrée par voie veineuse.

-comme blocage à long terme de la sécrétion acide.Cette méthode est donc à comparer à la gastrectomie totale,en appréciant sa tolérance et son efficacité.

ETUDE DU TRAITEMENT à LONG TERME

1)Dose thérapeutique

Elle est variable suivant les séries.Les valeurs habituelles se situent entre 1,2 et 1,6 g/jour en quatre prises orales.Certains auteurs ont été amenés à utiliser des doses de 2,4 g/j dans des cas résistants.

Les prises doivent etre régulièrement réparties et le traitement ne doit pas etre interrompu même pour une durée brève.

2)Surveillance

La surveillance du traitement repose sur 3 éléments

-clinique

-endoscopique

-sécrétoire

-surveillance clinique

La diarrhée est le meilleur critère.Sa disparition ou sa réaparition traduisent l'état de la sécrétion acide.Les douleurs épigastriques sont d'interprétation plus difficile.Leur origine peut etre mixte en particulier chez les patients porteurs de tumeurs évoluées.

-surveillance endoscopique

Une endoscopie doit etre réalisée au moins tous les 6 mois.

En l'absence de symptomatologie douloureuse,un ou plusieurs ulcères peuvent persister avec un risque de complications.

-surveillance sécrétoire

Le débit acide basal(BAO) est le paramètre sécrétoire le plus utile pour la surveillance.

Bonfils et coll conseillent l'étude de deux critères:

-inhibition aigue: exprimée par la mesure du PAO sous cimétidine ou par le BAO mesuré pendant les 4 heures qui suivent l'administration du produit.In1

-inhibition sécrétoire prolongée: pour ces auteurs elle serait plus intéressante en particulier pour évaluer le risque de récidive ulcéreuse.

Le BAO est mesuré 12 ou 24 heures après la dernière prise médicamenteuse.Un BAO élevé doit amener à augmenter la dose de cimétidine.

Ces deux critères permettent d'ajuster la dose en début de traitement et de surveiller son éfficacité

3)Tolérance

La tolérance globale du traitement est bonne.En présence d'une insuffisance rénale ou hépatique et chez le sujet agé,un confusion mentale peut survenir.Les doses devront etre diminuées.

Des gynécomasties sont décrites (5 cas sur 61 Mc Carthy).Dans la mëme série sont observées des modifications modérées des fonctions hépatiques avec augmentation de la phosphatase alcaline et des transaminases.

Les données sur la tolérance à très long terme sont encore insuffisantes.Les cas publiés correspondent rarement à des durées de traitement supérieur à deux ans.

La tolérance psychologique du traitement est un problème important car les prises médicamenteuses doivent etre régulières et tout arrët du traitement comporte un risque de récidive qui peut s'exprimer d'emblée par une complication.

4)Le phénomène d'échappement

Ce phénomène qui a été observé également dans d'autres indications est de mécanisme obscur.

Il s'agit de l'augmentation progressive du BAO mesuré 12 heures apres une dose thérapeutique,ce qui traduit une disparition de l'inhibition sécrétoire prolongée.Il réagit peu à l'augmentation des doses et correspond à un échec du traitement.

5)Résultats

Les séries présentées ne sont pas,du fait de la rareté de la maladie,des séries homogènes de SZE métastatiques.

-Bonfils et coll rapportent 7 cas:

-échec trérapeutique dans 2 cas

-controle satisfaisant dans 3 cas dont le gastrinome a été ensuite réséqué.

-1 cas de traitement efficace pendant plus de 15 mois

-Mc Carthy et coll analysent une série de 23 patients avec 9 formes non tumorales:

-20 patients sont traités,3 sont gastrectomisés d'emblée

-6 patients sont restés à la dose initiale

-3 ont nécessité des doses croissantes

-11 patients ont du recevoir un traitement anticholinergique associé pour controler l'hypersécrétion

Parmi les patients porteurs de tumeur,9 ont nécessité une augmentation des doses ou une association thérapeutique.

-3 complications ulcéreuses sont survenues qui ont été controlées sans gastrectomie totale.

-Le mëme auteur rapporte une série multicentrique portant sur 61 cas de traitement à long terme.Mais la surveillance de ces patients est insuffisante:la guérison endoscopique de l'ulcère n'est documentée que dans 50% des cas.

Les résultats globaux obtenus sont les suivants pour une durée moyenne de traitement de 1 an.

-deux tiers des patients sont à 300mg 4 fois par jour

-un tiers nécessite 600mg 4 fois par jour

-l'oubli ou la réduction des prises médicamenteuses entraine rapidement la réapparition des signes cliniques.

-la tolérance est bonne avec 8 complications,5 gynécomasties et 3 altérations des fonctions hépatiques ,n'ayant pas nécessité l'arrët du traitement.

-4 patients ont présente des hémorragies digestives:

-2 gastrectomies totales d'hémostase

-1 mort du fait de l'hémorragie

-1 patient chez qui la complication a été controlée par le traitement médical.

D'autres cas d'échec du traitement médical sont rapportés

-Groarke et coll:un cas d'inefficacité totale du traitement avec persistance des douleurs et hémorragie digestive ayant nécessité une gastrectomie totale.

-Mignon et coll:un cas de récidive ulcéreuse sous cimétidine avec phénomène d'échappement.Le passage à la ranitidine a permis la guérison de l'ulcère.

6)Autres thérapeutiques médicales

Le controle de la sécrétion acide gastrique est actuellement en pleine évolution.

-un certains nombre d'auteurs proposent d'associer à la cimétidine une thérapeutique

anticholinergique.Mignon met en évidence sur 5 cas une inhibition plus importante et plus prolongée de la sécrétion acide avec la pirenzepine,des résultats comparables sont obtenus par Scholter et coll.Mais ces substances peuvent etre mal tolérées du fait d'importants effets extra gastriques.

-la ranitidine est un composé antagoniste des récepteurs H2 qui diffère de la cimétidine par son noyau moléculaire.Le noyau imidazole est remplacé par un noyau furane.Son effet inhibiteur sur la sécrétion acide est 4 à 6 fois plus puissant que celui de la cimétidine sur une base molaire.

Aucune toxicité n'a encore été démontrée avec en particulier l'absence d'effet anti-androgénique.

-les prostaglandines

La 16,16 dimethyl prostaglandine E2 a été utilisée par Ippoliti et coll dans 6 SZE avec une réduction moyenne du BAO de 85%

III) VAGOTOMIE ET TRAITEMENT MEDICAL

Cette technique ne s'envisage que comme un adjuvant au traitement médical.Le but est d'augmenter l'effet de la cimétidine et de permettre une réduction des doses par la suppression du stimulus cholinergique.

Parmi les différents types de vagotomies ,la vagotomie hypersélective est actuellement la plus intéressante dans cette indication par son action uniquement sécrétoire.

Peu de cas ont été publiés.Richardson et coll rapportent 3 cas avec les résultats suivants:

-réduction du BAO de 49,86 et 96%

-réduction du PAO de 36,39 et 71%

-amélioration de l'efficacité de la cimétidine: sous 300 mg de cimétidine en préopératoire le BAO baisse de 65 à 20 meq/h.Après vagotomie et avec la mëme dose il passe de 36 à 0,6 meq/h.

Ces résultats ont été obtenus sur 3 cas de formes non évoluées dont deux sans tumeur décelée.

Les résultats publiés ne permettent pas encore de préciser la place qu'elle peut prendre par rapport à la gastrectomie totale et au traitement antisécrétoire seul.

CONTROLE DU SYNDROME TUMORAL

Il repose sur deux types de thérapeutiques:

- résection du tissu tumoral gastrino sécrétant
- chimiothérapie anti-tumorale

I) RESECTION DU TISSU TUMORAL GASTRINO-SECRETANT

Dans les cas avec métastases il faut envisager la thérapeutique sur la tumeur initiale et ses métastases ganglionnaires d'une part et l'action sur les métastases hépatiques de l'autre.

1) Les gestes d'éxérèse

- Enucléation tumorale

Cette technique,assimilable à la chirurgie des insulinomes,est rarement applicable en cas de tumeur métastatique qui est alors peu souvent sous la forme d'un nodule énucléable.

Les tumeurs duodénales sont souvent de petite taille mais dans 1/4 des cas sont associées des tumeurs

pancréatiques.

Un autre argument contre cette technique est la fréquence des tumeurs multiples : 296 cas sur 426 patients avec tumeurs pancréatiques (Zollinger tumor registry)

- Duodénopancréatectomie céphalique

Les localisations céphaliques sont plus rares que les localisations caudales (1 à 4).Dans cette localisation la tumeur peut entrainer des complications locales qui vont orienter vers une chirurgie d'exérèse réglée:sténose biliaire,envahissement duodénal.

Elle pose le problème de l'association éventuelle à une gastrectomie totale.Plusieurs auteurs proscrivent cette attitude devant le risque de complications nutritionnelles.

Hautefeuille et coll rapportent un cas de tumeur maligne de petite taille avec une métastase ganglionnaire ,avec un bon résultat à 6 mois.

Fox et coll, sur les données du Zollinger Ellison Tumor Registry,montre 23 succès sur 73 patients soit 32% avec 26 décès et 24 gastrectomies totales ultérieures avec 11 décès.Ces résultats ont été obtenus avant la possibilité de préparation médicale à la chirurgie offerte actuellement par les antihistaminiques H2.

- Pancréatectomie gauche

Une lésion de la queue du pancréas semble etre la situation idéale pour une chirurgie d'exérèse tumorale.

Cette intervention ne modifie pas le circuit digestif et est mieux supportée que la duodénopancréatectomie.Elle

présenterait un risque accru de diabète.

Fox sur les cas du tumor registry rapporte:

-60% de survie en cas de pancréatectomie gauche isolée

-84% de survie si elle est assiciée à une gastrectomie totale

-71% si seule une biopsie tumorale est associée à la gastrectomie totale

Les complications ulcéreuses sont responsables de la moins bonne survie en l'absence de gastrectomie totale,ces chiffres montrent également l'intérêt de l'éxérèse tumorale.

- Duodénopancréatectomie totale

Elle est refusée par la plupart des auteurs.

Marchal et coll rapportent un cas ou les conditions locales ont amené à ce geste.Le résultat est bon à 6 ans.

Cependant en cas de nécessité de pratiquer une gastrectomie totale les problèmes nutritionnels seront au maximum.

Tous ces gestes d'éxérèse tumorale doivent s'accompagner d'un curage des adénopathies satellites.

2) Les métastases hépatiques

Il est difficile dans le SZE d'établir une corrélation entre la masse tumorale primitive et métastatique et l'importance du syndrome sécrétoire clinique induit par l'hypergastrinémie.

Dans ces conditions l'attitude vis à vis des métastases

hépatiques n'est pas clairement définie.Zollinger et coll recommandent cependant l'éxérèse par hépatotomie des métastases accessibles si elles sont peu nombreuses afin de réduire la masse tumorale.

3) Les résultats

Les résultats des différentes interventions ont été envisagés séparément. Sur des séries globales l'éradication tumorale définitive est exceptionnelle.Mais l'éxérèse palliative d'une tumeur endocrine active devrait améliorer les conditions de la survie et la prolonger.

Dans la série de Zollinger et coll,l'éxérèse tumorale complète augmente la survie moyenne de 6 ans.La résection partielle dans les formes métastatiques n'améliore pas la survie de manière significative.Moins de 5% des patients gardent des taux normaux de gastrine é long terme aprés éxérèse tumorale.

II) CHIMIOTHERAPIE ANTI-TUMORALE

Des gastrinomes ont été traités avec du 5 fluorouracil ou de la tubercidine,mais les essais thérapeutiques les plus concluants ont été réalisés avec la streptozotocine.

La streptozotocine est un antibiotique dérivè du streptomyces achromogenes.Elle est sélectivement captée dans les ilots endocrines pancréatiques ou elle inhibe la synthèse de la pyridine nucléotide.

Elle est efficace sur approximativement 50% des insulinomes malins (Broder et Carter).

Les observations rapportées de traitement à la streptozotocine pour gastrinome malin sont contradictoires:

- 2 échecs ,Broder et Carter ,Passaro et Gordon ,s'opposent à de bons résultats

-1 cas de Ruffner en rémission après deux ans.La disparition d'une masse tumorale épigastrique est associée à une baisse de la gastrinémie.

-1 cas de Hayes et coll qui rapportent une diminution du volume hépatique et une chute de la gastrinémie.Ces auteurs signalent la meilleure efficacité de la voie artérielle par le tronc coeliaque après échec de la voie intraveineuse chez ce malade.

-Zollinger rapporte 5 cas:

-2 patients sont morts d'extension tumorale 1 an et 3 ans après le traitement.

-3 autres patients sont en vie 4 ans plus

tard

Son impression clinique est que le traitement a amélioré la qualité de la survie et l'a prolongée.

Il est difficile d'évaluer le bénéfice de la chimiothérapie pour ces tumeurs rares qui ont un vitesse d'évolution souvent lente et imprévisible.

TOXICITE DU PRODUIT

Certains des premiers patients traités à la streptozotocine sont morts d'insuffisance rénale.La protéinurie est fréquente mais si la drogue est arrëtée avant que l'excrétion urinaire excède 1g/24h,l'insuffisance rénale devrait etre évitée.

Des anomalies transitoires de la fonction hépatique ont été observées

Une dépression médullaire survient chez 10% des patients.

Un état diabétique avec une élévation de la glycémie modérée (10%) a été observée.Dans les cas de tumeur pancréatique ou il existe souvent un diabète spontané ou pst opératoire les doses d'insuline nécessaires peuvent augmenter.

Nausées et vomissements sont souvent importants.

PROTOCOLES D'UTILISATION

Par voie intraveineuse des doses journalières de

500mg/m2 par jour pendant 5 jours ont étéutilisées.La répétition des cures est fonction de la tolérance et de l'efficacité thérapeutique.

Des doses doubles peuvent etre utilisées sous forme de perfusions hebdomadaires.

La voie intra artétrielle par le tronc coeliaque a été utilisée avec une dose de 4 g répétée 2 fois à 2 semaines d'intervalle.Cette voie entraine une toxicité rénale plus faible

Les indications de cette chimiothérapie sont encore mal codifiées.

Dans les cas publiés il s'agit de formes avec métastases hépatiques importantes pour lesquelles le but est d'obtenir une réduction tumorale ou une stabilisation.

Il est possible d'envisager une chimiothérapie post opératoire systématique pour lutter contre les récurrences qui sont très fréquentes: un protocole d'utilisation d'un produit voisin,la Chlorozotocine,à la dose de 200mg/m2 toutes les deux semaines a été proposé.Le traitement débute 3 semaines au moins après l'intervention chirurgicale.Ce protocole est récent et il n'y a pas encore de résultats publiés(South West Oncology Group).

DEFINITION D'UNE ATTITUDE THERAPEUTIQUE

(dans les formes métastatiques)

I) LES GESTES REALISES DANS LES TROIS OBSERVATIONS RAPPORTEES

Les trois observations ont chacune posé des problèmes difficiles d'indication thérapeutique.

observation 1:

Le début de cette observation se situe avant l'apparition de la cimétidine.

Dans un premier temps la gastrectomie totale n'a pas été réalisable du fait de l'importance du volume tumoral hépatique et ganglionnaire.

Un traitement à la streptozotocine par voie intraveineuse a entrainé une réduction significative du volume tumoral métastatique.

Divers traitements médicaux ont été utilisés au fur et à mesure de leur disponobilité.La cimétidine à hautes doses n'a pas empëché une hémorragie digestive massive et une

gastrectomie totale de sauvetage dut etre réalisée qui a permis une survie de 32 mois.

3 éléments sont importants dans cette observation:

-efficacité de la streptozotocine

-échec de la cimétidine pour controler la maladie ulcéreuse

-succès de la gastrectomie totale qui é permis une survie appréciable mais qui n'a pas modifié l'évolution tumorale qui a déterminé le décès.

observation 2:

La cimétidine a été efficace sur le syndrome sécrétoire clinique mais l'ulcère a persisté en endoscopie.

Il s'agissait d'une tumeur de la queue du pancréas avec un nombre restreint de métastases hépatiques,il a été réalisé:

- une pancréatectomie corporéocaudale avec énucléation des métastases afin de réduire au maximum la masse tumorale.

- une gastrectomie totale du fait de la résistance à la cimétidine.Elle a été bien supportée en post opératoire sur le plan nutritionnel.

A 15 mois il persiste une gastrinémie élevée mais le résultat clinique est bon.

observation 3:

Il s'agissait d'une tumeur avec métastases ganglionnaires.Il existait une ulcération maligne

duodénale.La persistance d'ulcérations diffuses sous cimétidine associées à une hémorragie digestive a amené à une intervention en semi urgence:

-une duodénopancréatectomie céphalique avec curage ganglionnaire a permis une éxérèse tumorale macroscopiquement totale.En dhors de l'intérët de la résection tumorale,l'existence de l'ulcération duodénale, cause probable de l'hémorragie,a orienté vers l'éxérèse malgré le volume tumoral.

-une gastrectomie totale a été réalisée du fait de la persistance d'ulcérations sous cimétidine et du risque élevé de récurrence tumorale en raison de l'extension ganglionnaire.

A 10 mois le résultat clinique est bon mais il existe un doute sur une évolution métastatique hépatique.La gastrinémie reste basse.

Deux remarques sont faites à propos de ces trois cas:

-le traitement à la cimétidine partiellement efficace sur le plan clinique n'a pas permis dans les trois cas de controler les lésions ulcéreuses

-la gastrectomie totale associée deux fois à un geste d'éxérèse pancréatique a donné 3 bons résultats sans troubles nutritionnels importants.

Une attitude thérapeutique dans les formes métastatiques du SZE peut etre définie.Apres une préparation

à la cimétidine qui sera systématique pour améliorer l'état des patients,les attitudes suivantes peuvent etre adoptées:

- la gastrectomie totale est indiquée en cas d'échec sur le controle clinique ou lésionnel de la cimétidine,dans les cas ou l'éxérèse tumorale n'est pas possible et également en cas de refus par le malade ou d'impossibilité pratique de suivre régulièrement le traitement médical.

- l'éxérèse tumorale la plus complète possible en incluant l'énucléation des métastases hépatiques afin de réduire au maximum la masse tumorale sécrétante et les risques de complications locales ,a sa place dans la mesure ou elle n'augmente pas excessivement le risque opératoire.

- la constatation d'une extension métastatique rend réservé sur l'attitude thérapeutique qui est licite en cas de tumeur isolée:éxérèse tumorale sans geste sur l'estomac ou avec simple vagotomie suivie du traitement médical.

- une chimiothérapie à la streptozotocine peut avoir deux indications:

- en post opératoire apres éxérèse tumorale radicale dans le but d'agir sur les foyers microscopiques non détectables.L'opportunité d'une telle indication n'est pas encore démontrée.

- en cas d'impossibilité de réaliser une éxérèse radicale ou devant une récidive tumorale secondaire .La voie artérielle peut etre préférable à la voie veineuse par la

concentation du produit au niveau de la zone tumorale.

Le controle des modifications de la masse tumorale dans le sens de l'augmentation ou de la diminution permet d'apprécier objectivement le résultat des premières cures et de décider de l'intérët de la poursuite du traitement.

Les attitudes suivantes ont été définies récemment dans la littérature:

- éxérèse tumorale incluant les métastases hépatiques isolées associée à un traitement au long cours à la cimétidine.La gastrectomie totale étant réservée aux échecs de celui-ci.(Zollinger ,Mc Carthy ,Bonfils)

- gastrectomie totale d'emblée en cas d'éxérèse incomplète et dans tous les cas de persistance ou de réapparition d'une hypergastrinémie après éxérèse tumorale.(Smith ,Mercadier ,Thompson)

-la place de la chimiothérapie est encore mal définie en l'attente des protocoles en cours.

L'accord est fait sur l'intérët de l'éxérèse tumorale,l'ablation des métastases hépatiques est cependant discutée.Les divergences se situent actuellement au niveau de la place respective à donner aux indications de gastrectomie totale et au traitement médical é long terme.

La rareté de ces cas,le caractère imprévisible de leur évolution,sont responsables de la diversité des attitudes

thérapeutiques influencées par les expériences personnelles des divers auteurs.

CONCLUSIONS

Le traitement du syndrôme de ZOLLINGER-ELLISON a pour but d'agir sur les deux composantes sécrétoire et tumorale du syndrôme de manière à éviter les effets nocifs de la sécrétion de gastrine sur le tractus digestif et à accroitre l'expérance de vie. Il repose à la fois sur des méthodes médicales et chirurgicales.

La conduite thérapeutique est à l'heure actuelle relativement définie pour les formes où la tumeur est petite, bien limitée et d'éxèrèse facile grace aux possibilitées offertes par les antisécréteurs puissants de la série des antihistaminiques H2. Elle est délicate et mal codifiée lorsque le diagnostic est fait tardivement au stade où la tumeur est évoluée et a donné lieu à une extension métastatique ganglionnaire ou hépatique.

5 questions résument les problèmes qui se posent pour traiter ces malades :

1) - Dans les cas ou l'envahissement interdit tout geste d'éxérèse tumorale, les ressources modernes du traitement médical sont-elles suffisantes pour éviter la gastrectomie totale ou bien celle-ci garde-t'elle des indications ?.

2) - Lorsque l'éxérèse tumorale est techniquement réalisable est-il toujours justifié de la pratiquer ?.

3) - L'estomac doit-il être laissé en place ou bien faut-il combiner au geste d'éxèrèse pancréatique une gastrectomie totale, compte tenu du risque de persistance ou de récidive du syndrôme endocrine, des possibilités mais aussi de l'astreinte et des insuffisances du traitement médical ?.

4) - Est-il légitime d'élargir le geste chirurgical à l'énucléation des métastases hépatiques dans le but de réduire la masse tumorale sécrétante ?.

5) - Quelle est la place de la chimiothérapie spécifique

Les réponses à ces différentes questions sont recherchées dans l'étude de trois observations et dans les données de la littérature.

1) - La gastrectomie totale offre une meilleure sécurité par rapport au traitement médical prolongé et n'entraine habituellement pas de complications nutritionnelle importantes.

CONCLUSIONS

Thèse soutenue par M FAURE Jean-Louis

---

2) - L'éxèrese tumorale même élargie à l'interêt de mettre à l'abri des complications locales de la tumeur. Le bénéfice sur l'espérance de vie est difficile à chiffrer en raison de la lenteur habituelle de la variabilité de l'évolution spontanée de ces tumeurs.

3) - Deux des observations rapportées montrent la possibilité d'associer ces deux gestes en réalisant une éxérèse pancréatique gauche ou droite combinée à une gastrectomie totale avec un résultat post-opératoire satisfaisant.

4) - Dans un cas a été pratiqué l'énucléation des métastases hépatiques dans le but de réduire la masse tumorale sécrétante et de freiner l'évolution. L'utilité d'un tel geste ne peut actuellement être apprécier en fonction des données de la littérature.

5) - La chimiothérapie par la streptozotocine ou la chlorozotocine est proposée soit pour obtenir une réduction tumorale dans les formes inopérables soit à titre complémentaire de la chirurgie. Sa place exacte dans cette dernière indication n'est pas encore clairement définie.

Le Président de la thèse,
(nom et signature)

J. DESCOTES

Vu, le Doyen de l'UER FACULTE DE MEDECINE GRANGE-BLANCHE,

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON FACULTE DE MEDECINE GRANGE BLANCHE

P. ZECH

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
LYON, le 18 SEP. 1981

Le Président de l'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD
Pour le Président, le Premier Vice-Président
Président du COMITE DE COORDINATION
DES ETUDES MEDICALES,

P. MORNEX

1) BERNARDES P.,BONFILS S.
Intérët et limites du dosage de la gastrinémie dans le diagnostic du syndrome de Zollinger-Ellison
arch fr mal app dig.,1974,63,265-268

2) BERNARDES P.,MIGNON M.,BENSALEM R.,DUBRASQUET M.,BADER JP.,BONFILS S.
Discriminative interest of the study of basal acid secretion and pepsin acid correlation in Zollinger-Ellison syndrome and peptic ulcer
Digestion,1973,9,1-7

3) BONFILS S.
Données récentes sur le syndrome de Zollinger-Ellison
Chirurgie,1973,99,28-34

4) BONFILS S.,MIGNON M.,GRATTON J.
Cimetidine treatment of acute and chronic Zollinger-Ellison syndrome
World.J.Surg.,1979,3,597-604

5) BONFILS S.,MIGNON M.,RIGAUD D.,GRATTON J.
Traitement prolongé du syndrome de Zollinger-Ellison par la cimétidine
Nouv.Presse méd.,1979,8,1403-1407

6) BRADLEY III E.L.,GALAMBOS J.T.
Failure of a secretin feed back loop in the Zollinger-Ellison syndrome?

Am.J.Dig.Dis.,1972,17,939-943

7) BRADLEY III E.L.,ISAACS J.,HERSH T.,DAVIDSON E.D.,MILLIKAN W.
Nutritional consequences of total gastrectomy
Ann.Surg.,1975,182,415-429

8) BURCHARTH F.,STAGE J.G.,STADIL F.,INGEMANN JENSEN L.,FISHERMANN K.
Localization of gastrinomas by transhepatic portal catheterization and gastrin assay
Gastroenterology,1979,77,444-450

9) CRANE S.A., SUMMERS R.W.,HEERINGA W.G.
Long term cimetidine and anticholinergic therapy in patients with gastrinoma
Am J Surg,1979,138,446-450

10) DAVIS jr.C.E.,VANSANT J.H.
Zollinger-Ellison syndrome .Spontaneous regression of advanced intra abdominal metastases with 20 years survival
Ann. Surg.,1979,189,620-626

11) DEVENEY C.W.,DEVENEY K.S.,JAFFE B.M.,RAYFORD S.J.,WAY L.W.
Use of calcium and secretin in the diagnosis of gastrinomas(Zollinger-Ellison syndrome)
Ann.Int.Med.,1977,87,680-686

12) DEVENEY C.W.,DEVENEY K.S.,WAY L.W.

The Zollinger-Ellison syndrome -23 years later
Ann.Surg.,1978,188,384-393

13) DOCKRAY G.J.,WALSH J.H.,PASSARO jr.E.
Relative abundance of big and little gastrins in the tumours and blood of patients with the Zollinger-Ellison syndrome
Gut,1975,16,353-358

14) ELLISON E.H.,WILSON S.D.
The Zollinger-Ellison syndrome :reappraisal and evaluation of 260 registered cases
Ann.Surg.,1964,160,512-528

15) FOX P.S.,HOFMANN J.W., WILSON S.D.,DECOSSE J.J.
Surgical management of the Zollinger-Ellison syndrome
Surg.Clin.North Am.,1974,54,395-407

16) FOX P.S.,HOFMANN J.W.,DECOSSE J.J.,WILSON S.D.
The influence of total gastrectomy on survival in malignant Zollinger-Ellison tumors
Ann.Surg.,1974,180,558-566

17) FRIESEN S.R.,STEPHENS R.L.,STEDMAN HUARD II G.
Effective Streptozocin therapy for metastatic pancreatic polypeptide apudoma
Arch.Surg.,1981,116,1090-1092

18) GORIN J.P.
La physio-pathologie du syndrome de Zollinger-Ellison
J.Chir.,1976,111,75-98

19) GROARCKE J.F.,HAGGSTROM G.D.,HALPERN N.B.,HIRSCHOWITZ B.I.
Zollinger-Ellison syndrome unresponsive to cimetidine
Am.J.Gastroenterol.,1979,72,168-170

20) HANCKE S.
Localization of hormone producing gastrointestinal tumors by ultrasonic scanning
Scand.J.Gastroenterol.(suppl),1979,14,115-116

21) HAUTEFEUILLE P.,VALLEUR P.,GALIAN A.,BERNIER JJ.,ROCHE A.,RAISONNIER A.
Localisation d'un gastrinome malin de trois mm.Duodéno-pancréatectomie à espoir curateur
Chirurgie,1979,105,455-459

22) HAYES J.R.,O'CONNELL N.,O'NEILL T.,FENNELLY J.J.,WEIR D.G.
Successful treatment of a malignant gastrinoma with streptozotocin.
Gut,1976,17,285-288

23) HOFFMANN J.P.,FOX P.S.,WILSON S.D.
Duodenal wall tumors and the Zollinger-Ellison syndrome surgical management
Arch.Surg.,1973,170,334-339

24) INGEMANSSON S.,LARSSON L.I.,LUNDERQUIST A.,STADIL F.
Pancreatic vein catheterization with gastrin assay in normal

patients and in patients with Zollinger-Ellison syndrome
Am. J. Surg.,1977,134,558-563

25) IPPOLITI A.F.,ISENBERG J.I,HAGIE L.
Effect of oral and intra venous 16,16 dimethyl prostaglandin E2 in duodenal ulcer and Zollinger-Ellison syndrome patients
Gastroenterology,1981,80,55-59

26) ISENBERG J.I.,WALSH J.H.,PASSARO jr.E,MOORE E.W.,GROSSMANN M.I.
Unusual effect of secretin on serum gastrin,serum calcium,and gastrin acid secretion in a patient with suspected Zollinger-Ellison syndrome
Gastroenterology ,1972,62,626-631

27) KOLTS B.E.,HERBST C.A.,McGUIGAN J.E.
Calcium and secretin stimulated gastrin release in the Zollinger-Ellison syndrome
Ann.Int.Med,1974,81,758-762

28) JOYEUX R.,COLIN R.,NICOT H.,COMBETTES PS.
L'éxérèse du tissu gastrino-sécrètant dans le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison
J.Chir.,1977,113,457-470

29) LAFON J.,PIN G.,TREFFOT MJ.,MATHIEU J.
Syndrome de Zollinger-Ellison à symptomatologie inhabituelle
Nouv.Presse Med.,1980,9,1141-1142

30) LONG III T.T.,BARTON T.K.,DRAFFIN R.,REEVES W.J,McCARTHY

jr K.S.
Conservative management of the Zollinger-Ellison syndrome
JAMA,1980,243,1837-1839

31) McCARTHY D.M.
Report of the United States experience with cimetidine in Zollinger-Ellison syndrome and other hypersecretory states
Gastroenterology,1978,74,453-458

32) McCARTHY D.M.
The place of surgery in the Zollinger-Ellison syndrome
N.Engl.J.Med,1980,302,1344-1347

33) McGUIGAN J.E,WOLFE M.M
Secretin injection test in the diagnosis of gastrinoma
Gastroenterology,1980,79,1324-1331

34) MARCHAL G.,BERTRAND L.,CIURANA A.,MARTY R.
Duodéno-pancréatectomie totale isolée pour syndrome de Zollinger-Ellison malin
Chirurgie,1975,101,152-156

35) MIGNON M.,VALLOT T.,GALMICHE J.P.,DUPAS J.L.,BONFILS S.
Interest of a combined antisecretory treatment,cimetidine and pirenzepin,in the management of severe forms of Zollinger-Ellison syndrome
Digestion,1980,20,56-61

36) MIGNON M.,VALLOT T.,MAYEUR S.,TREFFOT M.J.,BONFILS S.
Intérët d'un nouvel antagoniste des récepteurs H2,la

ranitidine,dans le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison
Gastroenterol.Clin.Biol,1981,5,42-47

37) MILLS SR.,DOPPMAN J.L.,DUNNICK NR.,McCARTHY DM
Evaluation of angiography in Zollinger-Ellison syndrome
Radiology,1979,131,317-320

38) MORROW D.J.,PASSARO jr E.
Calcium infusion test before and after total gastrectomy in the Zollinger-Ellison syndrome
Am.J.Surg,1975,129,62-66

39) PASSARO jr E.,GORDON H.E
Malignant gastrinoma following total gastrectomy
Arch.Surg,1974,108,444-447

40) PEDERSON R.T,HAIDAK D.J.,FERRIS R.A,McDONALD J.S,SCHEIN P.S.
Osteoblastic bone metastasis in Zollinger-Ellison syndrome
Radiology,1976,118,63-64

41) RICHARDSON C.T.,FELDMAN M.,McCLELLAND R.N.,DICKERMAN R.M.,KUMPURIS D.,FORDTRAN J.S.
Effect of vagotomy in Zollinger-Ellison syndrome
Gastroenterology,1979,77,682-686

42) RUFFNER jr B.W
Chemotherapy for malignant Zollinger-Ellison tumors
Arch.Int.Med.,1976,136,1032-1034

43) SAUBIER E.C.,LEVRAT R.,GAILLARD P.,BRAULT A.,PARTENSKY C.
Syndrome de Zollinger-Ellison traité par éxérèse de la tumeur pancréatique et gastrectomie totale
Lyon.Chir,1971,67,441-444

44) THOMPSON J.C.,REEDER D.D,VILLAR H.V.,FENDER H.R.
Natural history and experience with diagnosis and treatment of the Zollinger-Ellison syndrome
Surg.Gynecol.Obst,1975,140,721-739

45) WELBOURN R.B
Current status of the apudomas
Ann.Surg,1977,185,1-11

46) ZOLLINGER R.M.,ELLISON E.H
Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas
Ann.Surg,1955,142,709-728

47) ZOLLINGER R.M.,ELLISON E.C.,FABRI P.J.,JOHNSON J.,SPARKS J.,CAREY L.C.
Primary peptic ulcérations of the jejunum associated with islet cells tumors.25 year appraisal
Ann.Surg,1980,192,422-430

Association Amicale des Etudiants en Pharmacie de Lyon
8, avenue Rockefeller - 69008 LYON - Tél. (7) 874-40.37